

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390515** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.30

(51) Int. Cl. **B01F 7/16** (2006.01)
B01F 15/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.05

(54) **МАЛОГАБАРИТНЫЙ МИКСЕР**

(31) **63/062,129; 63/085,080; 63/150,540**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.08.06; 2020.09.29; 2021.02.17**

**Во Трин, Чэнь Хуонь, Бхупендер
Бхалла Амардип Сингх (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/044768**

(74) Представитель:

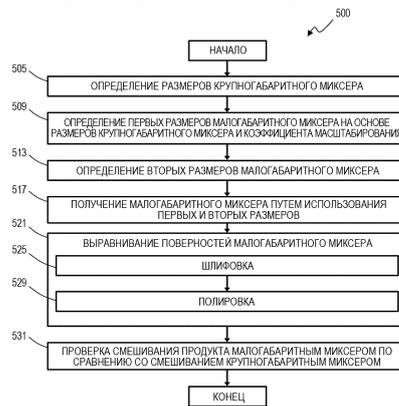
(87) **WO 2022/031983 2022.02.10**

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

**РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(57) Предложены системы и способ изготовления малогабаритного миксера. В некоторых вариантах реализации способ включает получение размеров крупногабаритного миксера. Способ также включает определение первых размеров малогабаритного миксера на основе соответствующих размеров крупногабаритного миксера. Способ дополнительно включает определение вторых размеров малогабаритного миксера независимо от размеров крупногабаритного миксера. Кроме того, способ включает создание малогабаритного миксера с использованием первых размеров и вторых размеров с использованием трехмерного принтера.



A1

202390515

202390515

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577111EA/019

МАЛОГАБАРИТНЫЙ МИКСЕР

[0001A] Данная заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке США № 63/062,129, поданной 6 августа 2020 г., предварительной заявке США № 63/085,080, поданной 29 сентября 2020 г., и предварительной заявке США № 63/150,540, поданной 17 февраля 2021 г., содержание каждой из которых включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Биофармацевтические продукты могут включать большие нестабильные молекулы. Например, биофармацевтические белки могут иметь специфическую трехмерную («3D») структуру, связанную с их биологической активностью. Из-за их нестабильности предотвращение деградации во время их производства является сложной задачей. Ряд внешних факторов может вызвать деградацию. Например, смешивание биофармацевтических продуктов с водными составами может привести к их деградации из-за механического перемешивания, высоких сил сдвига, адсорбции и агрегации.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Далее представлено упрощенное изложение описанного предмета изобретения, чтобы обеспечить базовое понимание некоторых аспектов описанного предмета изобретения. Сущность данного изобретения не предназначена для определения ключевых или критических элементов описанного предмета или определения объема заявленного предмета.

[0003] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена система для изготовления малогабаритного миксера. Система включает трехмерный принтер, выполненный с возможностью создания малогабаритного миксера, имеющего первые размеры на основе соответствующего размера крупногабаритного миксера и на основе вторых размеров, не зависящих от размеров крупногабаритного миксера. Система также включает устройство для выравнивания поверхности, которое выравнивает поверхность малогабаритного миксера.

[0004] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ для изготовления малогабаритного миксера. Способ включает получение размеров крупногабаритного миксера. Способ также включает определение первых размеров малогабаритного миксера на основании соответствующих размеров крупногабаритного миксера. Способ дополнительно включает определение вторых размеров малогабаритного миксера независимо от размеров крупногабаритного миксера. Кроме того, способ включает создание малогабаритного миксера с использованием первых размеров и вторых размеров.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0005] На фиг. 1 представлена блок-схема, иллюстрирующая пример среды для реализации систем и способов согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0006] На фиг. 2 представлен вид миксера сбоку в разрезе, иллюстрирующий примеры физических размеров миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0007] На фиг. 3А представлен вид сверху примера импеллера крупногабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0008] На фиг. 3В представлен вид сбоку примера импеллера крупногабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0009] На фиг. 4А представлен вид сверху примера импеллера малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0010] На фиг. 4В представлен вид сбоку примера импеллера малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0011] На фиг. 5 представлена блок-схема, иллюстрирующая пример способа изготовления малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0012] На фиг. 6 представлена таблица, иллюстрирующая типовые коэффициенты масштабирования для малогабаритных миксеров согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0013] На фиг. 7, 8 и 9 представлены таблицы, иллюстрирующие типовые коэффициенты масштабирования для импеллеров малогабаритных миксеров согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0014] На фиг. 10 представлена таблица, иллюстрирующая соотношения между типовыми размерами импеллеров крупногабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0015] На фиг. 11 представлена таблица, иллюстрирующая типовые различия между целевыми размерами и фактическими размерами резервуаров малогабаритных миксеров согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0016] На фиг. 12 представлена таблица, иллюстрирующая различия между типовыми ожидаемыми размерами и фактическими размерами импеллеров малогабаритных миксеров, созданных согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0017] На фиг. 13 представлена таблица, иллюстрирующая различия между типовыми ожидаемыми размерами и фактическими размерами импеллеров малогабаритных миксеров, созданных согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0018] На фиг. 14 представлена таблица, иллюстрирующая различия между типовыми установленными скоростями и фактическими скоростями импеллера малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0019] На фиг. 15 представлена диаграмма, иллюстрирующая сравнение между средней шероховатостью поверхности типового импеллера крупногабаритного миксера и типового импеллера малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0020] На фиг. 16 представлена диаграмма, иллюстрирующая типовые сравнения

между шероховатостью поверхности типового резервуара крупногабаритного миксера и типового резервуара малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0021] На фиг. 17 представлены изображения, иллюстрирующие шероховатость поверхности типового импеллера малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0022] На фиг. 18, 19 и 20 проиллюстрирован типовой процесс валидации согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0023] На фиг. 21, 22, 23 и 24 проиллюстрирован типовой процесс валидации согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

[0024] На фиг. 25, 26 и 27 проиллюстрирован типовой процесс валидации согласно аспектам данного раскрытия изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0025] Данное изобретение в целом относится к устройствам для смешивания. В частности, данное изобретение относится к устройствам для смешивания для производства фармацевтических продуктов. Устройства и способы, соответствующие данному раскрытию, представляют собой малогабаритные устройства для смешивания. В некоторых вариантах реализации изобретения малогабаритные устройства для смешивания изготавливаются с использованием 3D-печати.

[0026] Малогабаритный миксер согласно аспектам данного изобретения может иметь первые размеры, основанные на размерах соответствующего крупногабаритного миксера, и вторые размеры, не зависящие от соответствующего крупногабаритного миксера. В некоторых вариантах реализации изобретения первые размеры масштабируются от соответствующих размеров крупногабаритного миксера. Вторые размеры могут предотвратить деградацию фармацевтических продуктов, смешанных в малогабаритном миксере. Например, вторые измерения могут ограничивать трение, образование частиц и силы сдвига, прикладываемые к фармацевтическим продуктам. В некоторых вариантах реализации изобретения ко вторым характеристикам относятся гладкость лопастей импеллера, толщина лопасти импеллера и размер втулки импеллера. В некоторых вариантах реализации изобретения размер втулки малогабаритного импеллера такой же или подобен размеру втулки крупногабаритного импеллера, так что привод импеллера, приспособленный для движения крупногабаритного импеллера, может также приводить в движение малогабаритный импеллер. Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения вторые размеры малогабаритного импеллера приспособлены для того, чтобы выдерживать силы сдвига, создаваемые крупногабаритным приводом.

[0027] На фиг. 1 представлена блок-схема, иллюстрирующая типовую среду 100 для реализации систем и способов согласно аспектам данного раскрытия. Среда 100 может включать малогабаритный миксер 103, крупногабаритный миксер 105, 3D-принтер 109 и устройство для выравнивания поверхности 113. Крупногабаритный миксер 105 может представлять собой устройство для смешивания любого типа. В некоторых

вариантах реализации изобретения крупногабаритный миксер 105 может быть выполнен с возможностью производства фармацевтических продуктов. Например, крупногабаритный миксер 105 может смешивать фармацевтические ингредиенты от промежуточных до конечных лекарственных препаратов и для приготовления рабочих растворов, таких как буферы и питательные среды. Согласно аспектам данного изобретения крупногабаритный миксер 105 может иметь объем наполнения, превышающий или равный около 10 литрам. В некоторых вариантах реализации изобретения крупногабаритный миксер 105 может иметь объем наполнения от около 10 литров до около 1000 литров. Необходимо понимать, что фактическая вместимость миксера может превышать указанную вместимость. Например, фактическая вместимость миксера (например, 110 литров) может превышать указанную вместимость (например, 100 литров) на около 10%. В некоторых вариантах реализации изобретения крупногабаритный миксер 105 может содержать резервуар, импеллер, одноразовый контейнер для смешивания (например, «биоконтейнер») и отдельный сменный блок привода. Например, крупногабаритный миксер 105 может представлять собой систему для смешивания Mobius® Single-Use Mixing Systems от Merck KGaA, Дармштадт, Германия. В некоторых вариантах реализации изобретения размеры 117 крупногабаритного миксера 105 могут включать следующее: зазор импеллера от дна миксера («C₂»), диаметр импеллера («D₂»), уровень жидкости («H₂»), скорость вращения («N₂»), диаметр резервуара («T₂»), ширину лопасти («W₂») и ширину дефлектора («WB₂»).

[0028] Малогабаритный миксер 103 может иметь размеры 121, пропорциональные размерам 117 крупногабаритного миксера 105. В некоторых вариантах реализации изобретения малогабаритный миксер 103 может иметь объем наполнения, меньший или равный около 2 литров. В некоторых вариантах реализации изобретения малогабаритный миксер 103 может иметь объем наполнения от около 0,5 до около 2 литров. Например, малогабаритный миксер 103 может иметь объем наполнения около 1 литра. Необходимо понимать, что фактическая вместимость малогабаритного миксера может превышать целевую вместимость (например, на около 10%). Размеры 121 малогабаритного миксера 103 могут включать следующее: зазор импеллера от дна миксера («C₁»), диаметр импеллера («D₁»), уровень жидкости («H₁»), скорость вращения («N₁»), диаметр резервуара («T₁»), ширину лопасти («W₁») и ширину дефлектора («WB₁»). Согласно аспектам данного раскрытия размеры 121 малогабаритного миксера 103 пропорционально такие же, как у крупногабаритного миксера 105. В некоторых вариантах реализации изобретения размеры малогабаритного миксера 103 соотносятся с размерами крупногабаритного миксера 105 согласно равному коэффициенту масштабирования или по существу равному коэффициенту масштабирования. Например, как проиллюстрировано с помощью блока 109 на Фиг. 1, коэффициент масштабирования может представлять собой соотношение между: C_1/C_2 , D_1/D_2 , H_1/H_2 , N_1/N_2 , T_1/T_2 , W_1/W_2 и WB_1/WB_2 , при этом соотношения имеют равные значения или по существу равные значения. В некоторых вариантах реализации изобретения коэффициент масштабирования может составлять больше около 2,0. Например, коэффициент масштабирования может

составлять около 2,2, около 3,7, около 4,6, около 5,8 или около 7,9.

[0029] 3D-принтер 109 может представлять собой обычную систему 3D-печати, которая может использовать производство способом наплавления нитей, стереолитографию, селективное лазерное спекание, селективное лазерное плавление, плавление электронным лучом или другую подходящую технику 3D-печати. В некоторых вариантах реализации изобретения 3D-принтер 109 может печатать 3D-структуры, используя PC (поликарбонат), ABS (акрилонитрилбутадиенстирол), поликарбонат (PC), PLA (полимолочную кислоту), PET (полиэтилентерефталат), нейлон, металл, стекло/PET, или другие подходящие материалы.

[0030] Устройство для выравнивания поверхности 113 может быть выполнено с возможностью удаления заусенцев и выравнивание поверхности объектов, таких как объекты, созданные 3D-принтером 109. Устройство для выравнивания поверхности 113 может включать механические и химические устройства для выравнивания поверхности. В некоторых вариантах реализации изобретения устройство для выравнивания поверхности 113 может включать одно или более устройств, имеющих одну или более фрикционных головок, выполненных с возможностью удаления заусенцев, шлифовки и полировки 3D-форм. Кроме того, устройство для выравнивания поверхности 113 может включать ванну с растворителем, которая полирует 3D-формы, сформированные из материалов, используемых в 3D-принтере 109. Например, в ванне с растворителем можно использовать ацетон, дихлорметан или другой растворитель для выравнивания поверхности, например, ABS или поликарбоната. В некоторых вариантах реализации изобретения малогабаритный миксер с шероховатой поверхностью 103, созданный 3D-принтером 109, полируется с использованием пара, образуемого растворителем. В других вариантах реализации изобретения малогабаритный миксер с шероховатой поверхностью 103 полируют, погружая его непосредственно в ванну с растворителем.

[0031] По-прежнему ссылаясь на Фиг. 1, иллюстрация среды 100 демонстрирует пример функционального потока для создания малогабаритного миксера 103 на основе крупногабаритного миксера 105 с использованием 3D-принтера 109 и устройства для выравнивания поверхности 113. Как представлено с помощью блока 109, размеры 117 крупногабаритного миксера 105 (например, C_2 , D_2 , H_2 , N_2 , T_2 , W_2 и WB_2) могут быть преобразованы в размеры 121 малогабаритного миксера 103 (например, C_1 , D_1 , H_1 , N_1 , T_1 , W_1 и WB_1) с использованием одного и того же коэффициента масштабирования для отдельных размеров, так что $C_1/C_2=D_1/D_2=H_1/H_2$, $N_1/N_2=T_1/T_2=W_1/W_2=WB_1/WB_2$. Кроме того, могут быть определены вторые размеры 125 малогабаритного миксера. Вторые размеры 125 могут быть определены, например, путем моделирования и симуляции с использованием обычных способов вычислительной гидродинамики. Используя первый и второй размеры 121 и 125 малогабаритного миксера, 3D-принтер 109 может изготовить малогабаритный миксер 103. В некоторых вариантах реализации изобретения резервуар и импеллер малогабаритного миксера 103 могут быть выполнены как единое целое. В других вариантах реализации изобретения резервуар и импеллер можно создавать

отдельно.

[0032] Кроме того, как проиллюстрировано на Фиг. 1, поверхности малогабаритного миксера 103, полученного путем использования 3D-принтера 109, включая поверхности резервуара и импеллера, могут быть шероховатыми из-за дефектов, таких как заусенцы, шероховатости и т.п. Дефекты поверхности могут быть результатом процесса 3D-печати и могут разрушать фармацевтические продукты во время смешивания, например, вызывая трение, образование частиц и силы сдвига. Устройство для выравнивания поверхности 113 может обрабатывать малогабаритный миксер с шероховатой поверхностью 103 для устранения дефектов и может выравнивать поверхность малогабаритного миксера 103.

[0033] На фиг. 2 изображен вид сбоку в разрезе примера миксера 205, иллюстрирующий размеры согласно аспектам данного раскрытия. Миксер 205 и его размеры могут быть такими же или подобными размерам, рассмотренным выше. Например, размеры миксера 205 могут включать следующее: зазор импеллера от дна миксера (C), диаметр импеллера (D), уровень жидкости (H), диаметр резервуара (T), ширину лопасти (W) и ширину дефлектора (WB). Размеры C, D, H, N, T, W и WB миксера 205 могут соответствовать размерам вышеописанного малогабаритного миксера (например, размерам малогабаритного миксера 103 - C₁, D₁, H₁, N₁, T₁, W₁ и WB₁) и крупногабаритного миксера (например, размерам крупногабаритного миксера 105 - C₂, D₂, H₂, N₂, T₂, W₂ и WB₂).

[0034] На фиг. 3А представлен вид сверху примера импеллера 305 крупногабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия. На Фиг. 3В представлен вид сбоку импеллера 305 согласно аспектам данного раскрытия. Импеллер 305 может быть таким же или аналогичным импеллеру вышеописанного крупногабаритного миксера (например, крупногабаритного миксера 105). Импеллер 305 может иметь диаметр импеллера (D₂) и ширину лопасти (W₂), которые могут быть такими же, как размеры, описанные выше. Кроме того, импеллер 305 может иметь высоту лопасти (BH₂). Кроме того, импеллер 305 может иметь втулку 309, имеющую диаметр втулки (HD₂) и высоту втулки (HN₂).

[0035] На Фиг. 4А представлен вид сверху примера импеллера 405 малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия. На Фиг. 4В представлен вид сбоку импеллера 405 согласно аспектам данного раскрытия. Импеллер 405 может быть таким же или аналогичным импеллеру вышеописанного малогабаритного миксера (например, малогабаритного миксера 103). Импеллер 405 может иметь диаметр импеллера (D₁) и ширину лопасти (W₁), которые могут быть такими же, как размеры, описанные выше. Кроме того, импеллер 405 может иметь высоту лопасти (BH₁). Кроме того, импеллер 405 может иметь втулку 409, имеющую диаметр втулки (HD₁) и высоту втулки (HN₁). Как описано выше, диаметр импеллера (D₁) и ширина лопасти (W₁) импеллера 405 могут быть пропорциональны диаметру импеллера (D₂) и ширине лопасти (W₂) импеллера 305 на основании общего коэффициента масштабирования. В некоторых вариантах

реализации изобретения, отличающиеся от размеров диаметра импеллера (D_1) и ширины лопасти (W_1), диаметр втулки (HD_1) и высота втулки (HH_1) втулки 409 могут не зависеть от диаметра втулки (HD_2) и высоты втулки (HH_2) втулки 309. Вместо того чтобы основываться на размерах диаметра втулки (HD_2) и высоты втулки (HH_2) втулки 309, размеры диаметра втулки (HD_1) и высоты втулки (HH_1) втулки 409 могут быть сконфигурированы так, чтобы ограничивать трение, образование частиц и силы сдвига, действующие на фармацевтические продукты во время смешивания. Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения поверхности импеллера 405 могут быть такими же гладкими или существенно более гладкими, чем поверхности импеллера 305.

[0036] На Фиг. 5 представлена блок-схема, иллюстрирующая пример способа 500 изготовления малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия. На этапе 505 способ 500 включает получение размеров (например, C_2 , D_2 , H_2 , N_2 , T_2 , W_2 , HD_2 и HH_2) крупногабаритного миксера (например, крупногабаритного миксера 105). Размеры могут быть определены из справочной документации, измерены вручную или измерены автоматически (например, с помощью оптического сканирования).

[0037] На этапе 509 способ 500 может включать определение первых размеров (например, C_1 , D_1 , H_1 , N_1 , T_1 , W_1 , HD_1 и HH_1) малогабаритного миксера (например, малогабаритного миксера 103), который должен быть изготовлен, на основе размеров крупногабаритного миксера, определенных на этапе 505. В некоторых вариантах реализации изобретения все первые размеры малогабаритного миксера определяются с использованием одного и того же коэффициента масштабирования. Значение коэффициента масштабирования может представлять собой соотношение между размером крупногабаритного миксера и соответствующим размером малогабаритного миксера. Например, как представлено на Фиг. 6, высота (H_2) крупногабаритного миксера может составлять 18,533 см, а высота (H_1) малогабаритного миксера может составлять 8,601 см. Соответственно коэффициент масштабирования может составлять около 2,2 (т.е. $18,533/8,601$). Необходимо понимать, что другие размеры (например, C_2 , D_2 , H_2 , N_2 , T_2 , W_2 , HD_2 и HH_2) могут использоваться для определения соответствующих размеров малогабаритного миксера (например, C_1 , D_1 , N_1 , T_1 , W_1 , HD_1 и HH_1) с использованием одного и того же коэффициента масштабирования. В некоторых вариантах реализации изобретения коэффициент масштабирования может быть выбран для получения целевого объема наполнения малогабаритного миксера. Например, коэффициент масштабирования может быть выбран таким образом, чтобы объем наполнения составлял 1 литр.

[0038] На этапе 513 способ 500 может включать определение вторых размеров малогабаритного миксера. В некоторых вариантах реализации изобретения вторые размеры не зависят от размеров крупногабаритного миксера. Вторые размеры могут быть определены, например, моделированием и симуляцией с использованием способов вычислительной гидродинамики для определения физических сил, действующих на импеллер малогабаритного миксера (например, импеллер 405), и сил сдвига, действующих

на раствор со стороны импеллера при различных скоростях вращения, плотности жидкости и температуре.

[0039] На этапе 517, используя первые и вторые размеры малогабаритного миксера, определенных на этапах 509 и 513, способ 500 может включать получение малогабаритного миксера 103 с использованием 3D-принтера (например, 3D-принтера 109). Как отмечалось выше, 3D-принтер может создавать малогабаритные миксеры путем производства способом наплавления нитей с использованием таких материалов, как ABS, PLA, PET, нейлон, металл, стекло/PET или других подходящих материалов. Необходимо понимать, что другие способы 3D-печати могут использоваться для создания малогабаритного миксера.

[0040] На этапе 521 способ 500 может включать выравнивание поверхности малогабаритного миксера, полученного на этапе 517, с использованием устройства для выравнивания поверхности (например, устройства для выравнивания поверхности 113). Выравнивание поверхности малогабаритного миксера может включать, на этапе 525, механическую шлифовку поверхности для удаления заусенцев, шероховатостей и полировки поверхности. Кроме того, на этапе 529 выравнивание поверхности малогабаритного миксера может включать химическую полировку поверхности малогабаритного миксера. Например, выравнивание поверхностей может включать погружение малогабаритного миксера в ванну с растворителем, таким как ацетон, один или более раз. В некоторых вариантах реализации изобретения погружение ограничено двумя погружениями общей продолжительностью менее 15 секунд. Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения погружение ограничено двумя погружениями общей продолжительностью менее 10 секунд. Например, малогабаритный миксер можно погрузить в ванну с растворителем на пять секунд, высушить в течение около 10 минут и погрузить второй раз еще на пять секунд.

[0041] Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения способ 500 может включать проверку смешивания продукта малогабаритным миксером по сравнению со смешиванием соответствующим крупногабаритным миксером. Как более подробно описано ниже в отношении Фиг. 18-27, валидация может включать перемешивание продукта в течение определенного периода времени (например, 24 часа) с использованием крупногабаритного миксера и малогабаритного миксера, периодический отбор проб продукта из крупногабаритного миксера и малогабаритного миксера и определение того, имеет ли качество продукта существенные различия в каком-либо из параметров - pH, концентрации белка, плотности поверхностно-активного вещества, мутности, чистоте и плотности частиц, на основании сравнения соответствующих образцов.

[0042] На Фиг. 6 представлена таблица 601, иллюстрирующая типовые коэффициенты масштабирования для малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия. В частности, таблица 601 соотносит размеры типовых малогабаритных миксеров 603А, 603В, 603С, 603D и 603Е с соответствующими размерами крупногабаритных миксеров 605А, 605В, 605С, 605D и 605Е. Размеры

включают ассоциации между объемом наполнения (L) 609, высотой конуса 611, высотой цилиндрического наполнения 613, общей высотой наполнения (H) 615, диаметром резервуара (T) 617, диаметром импеллера (D) 619, высотой наклона 621 и диаметром дна 623. Соответствующие размеры малогабаритных миксеров 603А-603Е и крупногабаритных миксеров 605А-605Е могут быть связаны соответствующими коэффициентами масштабирования 625. Как описано ранее в данном документе, соотношения между размерами 613-623 соответствующих малогабаритных миксеров 603А-603Е и крупногабаритных миксеров 605А-605Е могут представлять собой по существу одинаковые коэффициенты масштабирования 625. Например, объем наполнения (L) 609, высота конуса 611, высота цилиндрического наполнения 613, общая высота наполнения (H) 615, диаметр резервуара (T) 617, диаметр импеллера (D) 619, высота наклона 621 и диаметр дна 623 малогабаритного миксера 603А и крупногабаритного миксера 605А можно масштабировать с использованием одного и того же коэффициента масштабирования 625, например 2,2. Размеры 609-623 малогабаритных миксеров 603В-603Е и соответствующих крупногабаритных миксеров 605В-605Е имеют коэффициенты масштабирования 3,7, 4,6, 5,8 и 7,9, соответственно.

[0043] На Фиг. 7, 8 и 9 представлены таблицы 701, 801 и 901, иллюстрирующие типовые коэффициенты масштабирования 625 для определения размеров диаметра импеллера 703, высоты импеллера 705 и толщины импеллера 707 малогабаритного миксера 405 на основе соответствующих размеров соответствующего импеллера 305 крупногабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия. Размеры 703, 705 и 707 импеллеров 405 малогабаритных миксеров и соответствующих импеллеров 305 крупногабаритных миксеров имеют коэффициенты масштабирования 3,7, 4,6, 5,8 и 7,9, соответственно, как описано выше.

[0044] На Фиг. 10 представлена таблица 1001, иллюстрирующая соотношения между размерами импеллера типовых импеллеров крупногабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия. В таблице 1001 крупногабаритные миксеры 1003А, 1005А и 1007А сопоставлены с соответствующими объемами наполнения резервуара (L) 609, высотой резервуара (H) 613, диаметром резервуара (T) 617, диаметром импеллера (D) 619, соотношением сторон резервуара (H/T) 627 и коэффициентами импеллера (D/T) 629. Крупногабаритные миксеры 1003А, 1005А и 1007А, объемы наполнения резервуара 609, высота резервуара 613, диаметр резервуара 617, диаметр импеллера 619, соотношение размеров резервуара 627 и соотношение импеллера 629 могут быть одинаковыми или подобными тем, которые обсуждались выше. В некоторых вариантах реализации изобретения крупногабаритные миксеры 1003А, 1005А и 1007А могут представлять собой миксеры одного типа, продукта или системы (например, смесители одного и того же производителя), имеющими разную вместимость. Как представлено на Фиг. 10, крупногабаритные миксеры 1003А, 1005А и 1007А могут иметь соответствующие коэффициенты импеллеров 629, например, около 0,234, около 0,191 и около 0,153. В некоторых вариантах реализации изобретения размеры импеллера малогабаритного

миксера (например, импеллера 405) основаны на одном из крупногабаритных миксеров 1003А, 1005А и 1007А, имеющих наибольший коэффициент импеллера 629 для уменьшения силы сдвига на импеллер.

[0045] На Фиг. 11 представлена таблица 1101, иллюстрирующая воспроизводимость типовых малогабаритных миксеров 1105А, 1105В, 1105С и 1105D, полученных согласно аспектам данного раскрытия. Таблица 1101 связывает измерения соответствующих диаметров резервуара (Т) 617 и высоты цилиндрического наполнения 613 для малогабаритных миксеров 1105А-1105D. Кроме того, в таблице 1101 для диаметра резервуара 617 и высоты цилиндрического наполнения 613 для резервуаров 1105А-1105D представлены средние значения 1109, стандартное отклонение 1111, ожидаемое измерение 1113 и процентная ошибка 1115 среднего измерения 1109 от ожидаемых измерений 1113 диаметра резервуара 617 и высоты цилиндрического наполнения 613. Например, для резервуара 1105А таблица 1101 демонстрирует, что среднее значение 1109 измеренных диаметров резервуаров 617 составляет 128,875 см, а стандартное отклонение 1111 измеренных диаметров резервуаров 617 составляет 0,005. Кроме того, среднее значение 1109 измеренных диаметров резервуара 617 составляет 128,875, что представляет собой процентную ошибку 1115, равную 0,13%, от ожидаемых измерений 1113 диаметра резервуара 617, равного 129,048 см.

[0046] На Фиг. 12 представлена таблица 1201, иллюстрирующая воспроизводимость типовых импеллеров (например, импеллера 405) малогабаритных миксеров 1205А, 1205В и 1205С согласно аспектам данного раскрытия. Таблица 1201 связывает измерения соответствующих диаметров импеллера (D) 703, высоты лопасти 705 (ВН) и толщины лопасти 707 (W) для импеллеров. Кроме того, для диаметров импеллера (D) 703, высоты лопасти (ВН) 705 и толщины лопасти (W) 707 импеллера 1205А-1205С в таблице 1201 представлены средние значения 1209, стандартное отклонение 1211, ожидаемое измерение 1213 и процентная ошибка 1215 среднего измерения 1109 от ожидаемых измерений 1213 диаметров импеллера (D) 703, высоты лопасти (ВН) 705 и толщины лопасти (W) 707. Например, для резервуара 1205А таблица 1201 демонстрирует, что среднее значение 1209 измеренного диаметра импеллера 703 составляет 30,350 мм, а стандартное отклонение 1111 измеренного диаметра импеллера 703 составляет 0,058. Кроме того, среднее значение 1209 измеренного диаметра импеллера 703 составляет 30,350, что представляет собой процентную ошибку 1215, равную 0,79%, от ожидаемых измерений 1213 диаметра импеллера 703, равного 30,590 мм.

[0047] На Фиг. 13 представлена таблица 1301, иллюстрирующая различия между измеренными соотношениями 1305 между диаметром импеллера 703 и диаметром резервуара 617, например, для крупногабаритных миксеров 1105А, 1105В и 1105С, и ожидаемыми соотношениями 1307. Кроме того, для диаметров резервуара 617 и диаметров импеллера (D) 703 в таблице 1301 представлена процентная ошибка 1309 между измеренным соотношением 1305 и ожидаемым соотношением 1307. Например, для крупногабаритного миксера 1105А таблица 1301 демонстрирует, что измеренное

соотношение 1305 составляет 0,235, ожидаемое соотношение составляет 0,234, а ошибка составляет 0,64%.

[0048] На Фиг. 14 представлена таблица 1401, иллюстрирующая примеры различий между установленной скоростью 1403 (об./мин) и измеренной скоростью 1405 (об./мин) импеллера малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия.

[0049] На Фиг. 15 представлена столбчатая диаграмма 1501, иллюстрирующая примеры сравнения между средней шероховатостью поверхности импеллера крупногабаритного миксера (например, импеллера 305 крупногабаритного миксера 105) и импеллера малогабаритного миксера (например, импеллера 405 малогабаритного миксера 103) до выравнивания поверхности и импеллера малогабаритного миксера после выравнивания поверхности согласно аспектам данного раскрытия. Более конкретно, столбцы 1505А, 1505В и 1505С иллюстрируют среднюю шероховатость поверхности малогабаритного миксера до выравнивания поверхности, измеренную на лопасти импеллера, верхней части импеллера и боковых сторонах импеллера, соответственно. Столбцы 1507А, 1507В и 1507С иллюстрируют среднюю шероховатость импеллера крупногабаритного миксера, измеренную на лопасти импеллера, верхней части импеллера и боковых сторонах импеллера, соответственно. И столбцы 1509А, 1509В и 1509С иллюстрируют среднюю шероховатость импеллера малогабаритного миксера после выравнивания поверхности, измеренную на лопасти импеллера, верхней части импеллера и боковых сторонах импеллера, соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения выравнивание поверхности может включать погружение импеллера малогабаритного миксера дважды (2X) в ванну с растворителем или воздействие на него паров растворителя, как описано ранее в данном документе. Например, выравнивание поверхности может включать двукратное погружение малогабаритного миксера в растворитель с последующим выдерживанием малогабаритного миксера в испарившемся растворителе под химическим вытяжным шкафом в течение шести или более часов. Шероховатость можно измерить с помощью контактного профилометра, конфокального микроскопа или другого подходящего измерительного устройства. Как представлено, выравнивание поверхности уменьшило шероховатость импеллера малогабаритного миксера практически до такой же шероховатости, что и у импеллера крупногабаритного миксера.

[0050] На Фиг. 16 представлена столбчатая диаграмма 1601, иллюстрирующая примеры сравнения между средней шероховатостью поверхности резервуаров крупногабаритного миксера (например, крупногабаритного миксера 105) и малогабаритного миксера перед выравниванием поверхности (например, малогабаритного миксера с шероховатой поверхностью 103) и малогабаритного миксера после выравнивания поверхности (например, малогабаритного миксера с гладкой поверхностью 103) согласно аспектам данного раскрытия. Более конкретно, столбец 1605 иллюстрирует среднюю шероховатость резервуара малогабаритного миксера до выравнивания поверхности, столбец 1607 иллюстрирует среднюю шероховатость резервуара

крупногабаритного миксера, а столбец 1609 иллюстрирует среднюю шероховатость резервуара малогабаритного миксера после выравнивания поверхности. В некоторых вариантах реализации изобретения выравнивание поверхности может включать погружение резервуара малогабаритного миксера в ванну с растворителем или воздействие на резервуар малогабаритного миксера паров растворителя, как описано выше в данном документе.

[0051] На Фиг. 17 представлены изображения 1703, 1705, 1707 и 1709, иллюстрирующие соответствующую шероховатость поверхности 1713, 1715, 1717 и 1719 типового импеллера малогабаритного миксера согласно аспектам данного раскрытия. На изображении 1703 представлена лопасть крупногабаритного импеллера в (например, крупногабаритного импеллера 305). На изображениях 1705, 1707 и 1709 представлены изображения лопасти малогабаритного импеллера (например, малогабаритного импеллера 405) после погружения в дихлорметан 1х, 2х и 3х, соответственно. Как продемонстрировано, значение выравнивания поверхности в случае 2х, представленное на изображении 1707, по существу соответствует значению выравнивания поверхности лопасти крупногабаритного импеллера на изображении 1703.

[0052] На Фиг. 18-27 проиллюстрированы типовые процессы валидации для малогабаритных миксеров, созданных согласно аспектам данного раскрытия, для моделирования производительности малогабаритного миксера по сравнению с производительностью соответствующего крупногабаритного миксера. Малогабаритный миксер и крупногабаритный миксер могут быть такими же или подобными ранее описанным в данном документе (например, малогабаритному миксеру 103 и крупногабаритному миксеру 105). В некоторых вариантах реализации изобретения продукт, используемый в процессе, представляет собой биофармацевтический продукт. Например, биофармацевтический продукт может содержать молекулу, чувствительную к повреждающему действию силы сдвига, такую как готовое лекарственное вещество («FDS»). В некоторых вариантах реализациях изобретения биофармацевтический продукт может также содержать поверхностно-активное вещество. Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения процессы определяют влияние напряжения сдвига при смешивании продуктов с использованием малогабаритного миксера по сравнению с крупногабаритным миксером. Например, определение влияния основано на постоянной скорости вращения импеллера и/или отношении мощности к объему (P/V). Скорость вращения импеллера представляет собой скорость вращения внешних концов импеллера. Поскольку наибольшее напряжение сдвига при перемешивании возникает на концах импеллера, поддержание постоянной скорости вращения внешних концов импеллера малогабаритного миксера по сравнению с крупногабаритным миксером позволяет избежать повреждения продуктов, таких как биофармацевтических белков. Соотношение мощности к объему (P/V) представляет собой эффективный ввод энергии на единицу объема жидкости. P/V ($Вт/м^3$ (единица СИ)) можно определить с помощью следующего уравнения, где N_p представляет собой число мощности, ρ представляет собой плотность

жидкости (кг/м³), N представляет собой скорость вращения импеллера (об./мин или сек.⁻¹), и D представляет собой диаметр импеллера (м):

$$\frac{P}{V} = \frac{N_p \rho N^3 D^5}{V} \quad (1)$$

[0053] Кроме того, в некоторых вариантах реализации размер малогабаритного миксера, используемого в процессе, представляет сценарий наихудшего случая. Например, среди набора малогабаритных миксеров, имеющих соответствующие объемы, масштабированные от крупногабаритного миксера, сценарий наихудшего случая может представлять собой малогабаритный миксер, имеющий наименьший размер и наибольший коэффициент масштабирования и, следовательно, генерирующий наибольшую силу сдвига.

[0054] На Фиг. 18-20 иллюстрируют типовой процесс валидации согласно аспектам данного раскрытия. На Фиг. 18 представлена таблица 1801, иллюстрирующая типовые параметры крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. В таблице 1801 столбец 1805 включает размеры крупногабаритного миксера 1802, включая: объем около 2 л, диаметр импеллера (D) около 65,9 мм и диаметр резервуара (T) около 278 мм. Столбец 1807 включает размеры соответствующего малогабаритного миксера 1803, включая: объем около 0,2 л, диаметр импеллера (D) около 31 мм и диаметр резервуара (T) около 129 мм. В некоторых вариантах реализации изобретения размеры малогабаритного миксера 1803 представляют сценарий наихудшего случая, так что валидация малогабаритного миксера 1803 также проверяет другие малогабаритные миксеры, соответствующие крупногабаритному миксеру 1802. Например, малогабаритный миксер 1803 может иметь наибольший коэффициент масштабирования (например, 7,9) среди типовых малогабаритных миксеров, описанных выше касаясь Фиг. 7, 8 и 9.

[0055] В соответствии с данным примером процесс, представленный на Фиг. 18-20 сравнивает механический сдвиг при смешивании продукта с помощью крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803 (например, импеллером 405 и импеллером 305), работающих с постоянной скоростью вращения внешних концов 0,626 м/сек. и 0,621 м/сек., соответственно. На Фиг. 19 и 20 представлены таблицы 1901 и 2001, иллюстрирующие сравнение продукта, смешанного с использованием крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. Более конкретно, в столбцах 1903 и 2003 указаны пробы продукта, взятые в разное время от начала смешивания, в том числе через 0 минут (T_0), 30 минут (T_{30}), 60 минут (T_{60}), 90 минут (T_{90}), 150 минут (T_{150}), 240 минут (T_{240}), 300 минут (T_{300}), 480 минут (T_{480}) и 1320 минут (T_{1320}). В соответствии со временем отбора проб от T_0 до T_{1320} в столбцах 1903 и 2003, в столбце 1905 сравнивается уровень pH продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. В столбце 1907 сравнивается концентрация белка в продукте, смешанном с помощью крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. В столбце 1909 сравнивается плотность поверхностно-активного вещества (в процентах масс./об.) продукта, смешанного с использованием крупногабаритного

миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. В столбце 1911 сравнивается мутность продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. В таблице 2001 на Фиг. 20, в колонке 2005 сравнивается чистота продукта, смешанного с использованием крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. В столбце 2007 сравнивается плотность частиц (кол-во/мл) продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. Как указано в таблицах 1901 и 2001, процесс моделирования подтверждает отсутствие существенной разницы в качестве продукта, смешанного в крупногабаритном миксере 1802 и соответствующем малогабаритном миксере 1803, в отношении уровня рН, концентрации белка, плотности поверхностно-активного вещества, мутности, чистоты и плотности частиц.

[0056] На Фиг. 21-24 проиллюстрирован другой типовой процесс валидации согласно аспектам данного раскрытия. В данном примере проверяется качество продукта (например, полностью человеческого моноклонального антитела), смешанного без какого-либо поверхностно-активного вещества (например, PS 20) с использованием малогабаритного миксера 1803 по сравнению с продуктом, смешанным с использованием крупногабаритного миксера 1802. В процессе валидации оцениваются два подхода к масштабированию на основе разных параметров: крупногабаритный миксер 1802А масштабируется для постоянного соотношения мощности на объем (P/V), и малогабаритный миксер 1802В масштабируется для смешивания при постоянной скорости внешних краев импеллера. Как представлено в столбцах 2105, 2107 и 2109, размеры крупногабаритного миксера 1802А, 1802В и малогабаритного миксера 1803 могут быть такими же или с подобными размерами, описанными выше касательно Фиг. 18-20. Кроме того, в соответствии с данным примером скорость вращения краев импеллера 0,483 м/сек. крупногабаритного миксера 1802В, указанная в столбце 2105, может быть по существу равна скорости вращения краев импеллера 0,481 м/сек. малогабаритного миксера, указанной в столбце 2109. Кроме того, в соответствии с данным примером мощность на единицу объема крупногабаритного миксера 1802В $43,0 \text{ Вт/м}^3$, указанная в столбце 2107, может быть по существу равна мощности на единицу объема $43,3 \text{ Вт/м}^3$ малогабаритного миксера 1803, указанной в столбце 2109.

[0057] На Фиг. 22, 23 и 24 представлены таблицы 2201, 2301 и 2401, иллюстрирующие результаты сравнения крупногабаритного миксера 1802А, 1802В и малогабаритного миксера 1803, описанных выше касательно Фиг. 21. Более конкретно, в столбцах 2205, 2305 и 2405 указаны пробы продукта, взятые в разное время от начала смешивания продукта, в том числе в 0 часов (T_0), через один час ($T_1\text{ч}$), два часа ($T_2\text{ч}$), пять часов ($T_5\text{ч}$), восемь часов ($T_8\text{ч}$), 24 часа ($T_{24\text{ч}}$) и 30 часов ($T_{30\text{ч}}$). В соответствии с каждым отдельным временем отбора проб от $T_0\text{ч}$ до $T_{30\text{ч}}$ в столбцах 2207 сравнивается рН продукта, смешанного с использованием крупногабаритного миксера 1802А, 1802В и малогабаритного миксера 1803. В столбце 2209 сравнивается концентрация белка в продукте, смешанном с использованием крупногабаритного миксера 1802 и

малогабаритного миксера 1803, что демонстрирует отсутствие изменений в общей концентрации белка от контроля (или T0) до T30ч. В столбце 2211 сравнивается мутность продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802 и малогабаритного миксера 1803. На Фиг. 23, в столбце 2307 таблицы 2301 сравнивается чистота продукта, смешанного с использованием крупногабаритного миксера 1802А, 1802В и малогабаритного миксера 1803. На Фиг. 24, в столбце 2407 таблицы 2410 сравнивается количество частиц на единицу объема (кол-во/мл) продукта, смешанного с использованием крупногабаритного миксера 1802А, 1802В и малогабаритного миксера 1803. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения пример, представленный на Фиг. 21-24 представляют значение сдвига на краях импеллера при сценарии наихудшего случая для малогабаритного миксера (например, $9,791 \text{ сек}^{-1}$ в столбце 2109), которое может представлять очень высокое значение сдвига на краях импеллера для крупногабаритного миксера (например, $4,555 \text{ сек}^{-1}$ в колонке 2105 и $5,857 \text{ сек}^{-1}$ в колонке 2107), о чем свидетельствует повышенная мутность 2211. Оценивая малогабаритный миксер 1803 при наихудшем случае, оценка определяет, будут ли затронуты продукты, смешанные с использованием малогабаритного миксера 1803, при смешивании с использованием крупногабаритного миксера 1802А и 1802В.

[0058] На Фиг. 25-27 проиллюстрирован другой типовой процесс валидации согласно аспектам данного раскрытия. Типовой процесс на Фиг. 25-27 включает смешивание продукта (например, полностью человеческого моноклонального антитела) без поверхностно-активного вещества (например, PS 20). Процесс валидации оценивает типовое смешивание продукта с использованием по существу постоянной скорости краев импеллера в течение двух фаз процесса. В данном примере оцениваются напряжения в малогабаритном миксере 180 из-за напряжения сдвига, кавитации (вспенивания, пузырьков) и напряжения на поверхности раздела фаз воздух/вода. В соответствии с данным примером первая фаза (T0ч-T4ч), представленная на Фиг. 25 осуществляется в течение четырех часов, и вторая фаза (T4ч-T24ч), представленная на Фиг. 26 осуществляется еще в течении 20 часов. Как представлено в столбцах 2105, 2107 и 2109, размеры крупногабаритного миксера 1802А и малогабаритного миксера 1803 могут быть такими же или с подобными размерами, описанными касательно Фиг. 18-20. В первой фазе данного примера, представленной в таблице 2501 на Фиг. 25, крупногабаритный миксер 1802А может смешивать продукт со скоростью вращения краев импеллера $1,242 \text{ м/сек.}$ и максимумом 360 об./мин. , а малогабаритный миксер 1802А может смешивать продукт со скоростью вращения краев импеллера $1,252 \text{ м/сек.}$ и максимумом 780 об./мин. Во второй фазе данного примера, представленной в таблице 2601 на Фиг. 26, скорость вращения краев импеллера снижается из-за пенообразования. В данном примере на Фиг. 26, крупногабаритный миксер 1802А может смешивать продукт со скоростью вращения краев импеллера $0,863 \text{ м/сек.}$ и максимумом 250 об./мин. , а малогабаритный миксер 1802А может смешивать продукт со скоростью вращения краев импеллера $0,867 \text{ м/сек.}$ и максимумом 540 об./мин. В приведенном выше примере продукт может представлять

собой полностью человеческое моноклональное антитело (DS), которое может быть очень чувствительным к нежелательному воздействию силы сдвига (в целом). Перед каждым исследованием смешивания нерасфасованное лекарственное вещество можно развести до готового лекарственного вещества (FDS), используя, например, 10 мМ фосфата натрия, 5% (масс./об.) сахарозы, 40 мМ хлорида натрия и с PS20 или без него, при уровне pH 6,2. Физические свойства готового лекарственного вещества могут представлять собой плотность: 1,02536 г/см³, вязкость: 1,504 сП (при 20 °С), 1,293 сП (при 25 °С).

[0059] На Фиг. 27 представлена таблица 2701, иллюстрирующая результаты процесса сравнения крупногабаритного миксера 1802В и малогабаритного миксера 1803, описанных выше касательно Фиг. 25 и 26. Более конкретно, в столбце 2705 указаны пробы, взятые в разное время от начала смешивания продукта, в том числе через 0 минут (T0), 30 минут (T30), 60 минут (T60), 90 минут (T90), 150 минут (T150), 240 минут (T240), 300 минут (T300), 420 минут (T420), 480 минут (T480) и 1440 минут (T1440). В колонке 2707 сравнивается pH продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802В и малогабаритного миксера 1803. В столбце 2709 сравнивается концентрация белка в продукте, смешанном с помощью крупногабаритного миксера 1802В и малогабаритного миксера 1803. В столбце 2711 сравнивается мутность продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802В и малогабаритного миксера 1803. В столбце 2713 сравнивается чистота продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802В и малогабаритного миксера 1803. В столбце 2715 сравнивается количество частиц на единицу объема (кол-во/мл) продукта, смешанного с помощью крупногабаритного миксера 1802В и малогабаритного миксера 1803. Таблица 2701 демонстрирует, что образцы подвергались более высокому напряжению сдвига, следовательно, у них более высокое увеличение мутности, меньшая чистота и увеличение взвешенных частиц. Следовательно, малогабаритный миксер можно использовать для оценки смешивания при нежелательном воздействии силы сдвига.

[0060] Данное раскрытие не должно ограничиваться конкретными вариантами реализации изобретения, описанными в данной заявке, которые предназначены для иллюстрации различных аспектов. Многие модификации и вариации могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема, что будет очевидно специалистам в данной области техники. Функционально эквивалентные способы и устройства в рамках объема раскрытия, в дополнение к перечисленным в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из предшествующих описаний. Предполагается, что такие модификации и вариации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Данное раскрытие должно быть ограничено только условиями прилагаемой формулы изобретения, наряду с полным объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Также следует понимать, что используемая в контексте данного документа терминология предназначена для описания примеров вариантов реализации изобретения и не предназначена для его ограничения.

[0061] Что касается использования в контексте данного документа по существу

любых терминов во множественном и/или единственном числе, то специалисты в данной области техники могут перевести множественное число в единственное и/или единственное число во множественное число в зависимости от контекста и/или приложения. Различные перестановки в единственном/множественном числе могут быть явно изложены в данном документе для ясности.

[0062] Специалистам в данной области техники будет понятно, что в целом термины, используемые в контексте данного документа, и особенно в прилагаемой формуле изобретения (например, основной части прилагаемой формулы изобретения), обычно следует понимать как «открытые» термины (например, термин «включающий» следует интерпретировать как «включающий, но не ограничивающийся», термин «имеющий» следует интерпретировать как «имеющий по меньшей мере», термин «включает» следует интерпретировать как «включает, но не ограничивается» и т. д.). Кроме того, специалистам в данной области техники будет понятно, что если имеется в виду конкретный номер введенного перечисления пункта формулы изобретения, такое намерение будет явно изложено в формуле изобретения, а при отсутствии такого перечисления такое намерение отсутствует. Например, для облегчения понимания следующая прилагаемая формула изобретения может содержать использование вводных фраз «по меньшей мере один» и «один или более» для введения формулировок формулы изобретения. Однако использование таких фраз не следует истолковывать как подразумевающее, что введение перечисления пункта формулы изобретения с помощью таких слов как «один», «один из», «любой» ограничивает любой конкретный пункт формулы изобретения, содержащий такое введенное перечисление формулы изобретения, реализациями, содержащими только одно такое перечисление, даже если тот же пункт формулы включает вступительные фразы «один или более» или «по меньшей мере один» и слова, такие как «один», «один из», «любой», (например, «один», «один из», «любой» следует интерпретировать как «по меньшей мере один» или «один или более»); то же самое относится и к использованию слов «этот», «эти», используемых для введения перечислений формулы изобретения. Кроме того, даже если конкретное перечисление введенного пункта формулы изобретения указано явно, специалисты в данной области должны понимать, что такое перечисление следует интерпретировать как означающее, по меньшей мере, указанное число (например, простое перечисление как «два перечисления» без других модификаторов означает, по меньшей мере, два перечисления или два или более перечисления). Кроме того, в тех случаях, когда используется условное обозначение аналогичное «по меньшей мере одному из А, В, С и т. д.», как правило, такая конструкция подразумевается в том смысле, что специалист в данной области техники должен понимать данное условное обозначение (например, «система, имеющая, по меньшей мере, один из А, В и С» включает, но не ограничивается, системами, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т. д.). В тех случаях, когда используется условное обозначение аналогичное «по меньшей мере, одному из А, В или С и т. д.», как правило, такая конструкция подразумевается в

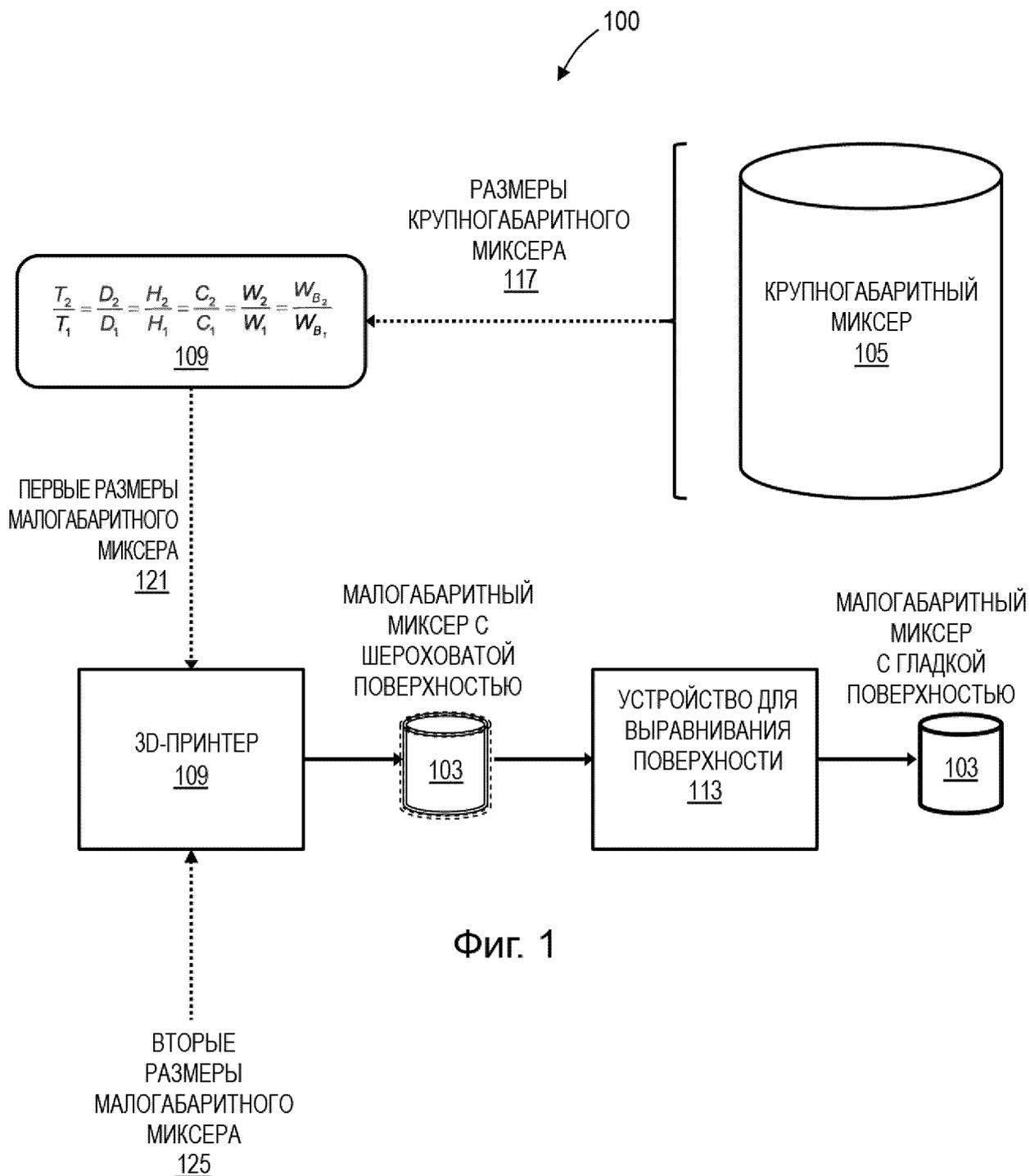
том смысле, что специалист в данной области техники должен понимать данное условное обозначение (например, «система, имеющая, по меньшей мере, один из А, В или С» включает, но не ограничивается, системами, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т. д.). Кроме того, специалистам в данной области техники будет понятно, что практически любое дизъюнктивное слово и/или фраза, представляющая два или более альтернативных термина, будь то в описании, формуле изобретения или описании графических материалов, следует понимать как с возможностью включения одного из терминов, любого из терминов или обоих терминов. Например, фразу «А или В» следует понимать как включающую варианты «А» или «В» или «А и В». Кроме того, если признаки или аспекты раскрытия описаны в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области техники будет понятно, что раскрытие также будет описано в терминах любого отдельного элемента или подгруппы элементов группы Маркуша.

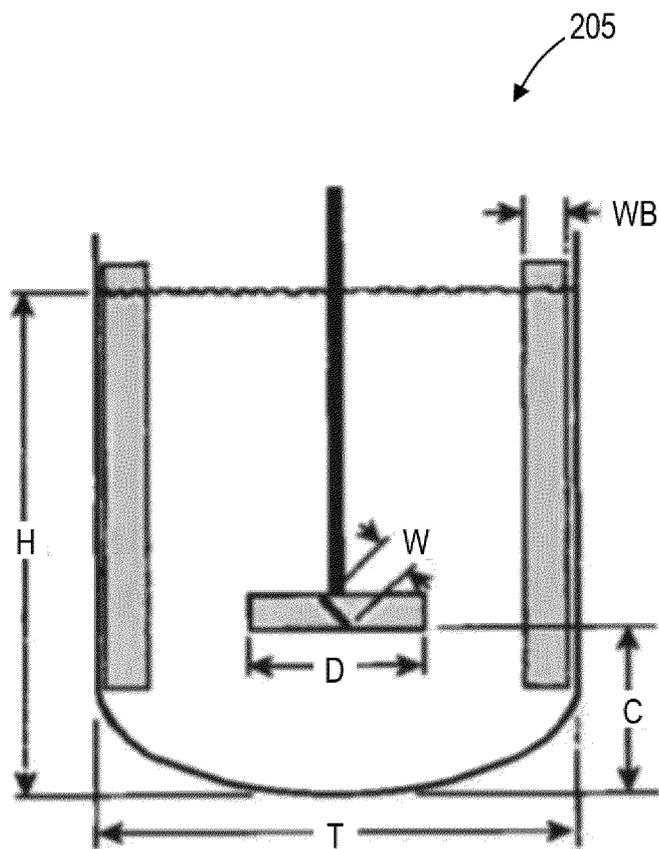
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система для изготовления малогабаритного миксера, содержащая:
трехмерный принтер, выполненный с возможностью изготовления малогабаритного миксера, имеющего первую совокупность размеров на основе соответствующей совокупности размеров крупногабаритного миксера, и основанного на второй совокупности размеров, независимых от совокупности размеров крупногабаритного миксера; и
устройство для выравнивания поверхности, которое выравнивает поверхность малогабаритного миксера.
2. Система по п. 1, отличающаяся тем, что коэффициент масштабирования связывает первую совокупность размеров малогабаритного миксера с совокупностью размеров крупногабаритного миксера.
3. Система по п. 1, отличающаяся тем, что первая совокупность размеров малогабаритного миксера и совокупность размеров крупногабаритного миксера включают зазор импеллера от дна миксера (C), диаметр импеллера (D), уровень жидкости (H), скорость вращения (N), диаметр резервуара (T), ширину лопасти (W), высоту лопасти (BH) и ширину дефлектора (WB).
4. Система по п. 1, отличающаяся тем, что вторая совокупность размеров соответствует физическим силам, воздействующим на импеллер малогабаритного миксера во время смешивания раствора.
5. Система по п. 1, отличающаяся тем, что трехмерный принтер выполнен с возможностью изготовления малогабаритного миксера с использованием одного из следующего: PC (поликарбоната), ABS (акрилонитрилбутадиенстирола), PLA (полимолочной кислоты), PET (полиэтилентерефталата), нейлона, металла и стекла/PET.
6. Система по п. 1, отличающаяся тем, что устройство для выравнивания поверхности выполнено с возможностью механического выравнивания поверхности малогабаритного миксера.
7. Система по п. 1, отличающаяся тем, что устройство для выравнивания поверхности выполнено с возможностью химического выравнивания поверхности малогабаритного миксера с использованием ванны с летучим растворителем.
8. Система по п. 7, отличающаяся тем, что летучий растворитель представляет собой ацетон или дихлорметан.
9. Способ изготовления малогабаритного миксера, включающий:
получение размеров крупногабаритного миксера;
определение первой совокупности размеров малогабаритного миксера на основании соответствующей совокупности размеров крупногабаритного миксера;
определение второй совокупности размеров малогабаритного миксера независимого от размеров крупногабаритного миксера; и
создание малогабаритного миксера с использованием первых размеров и вторых размеров.

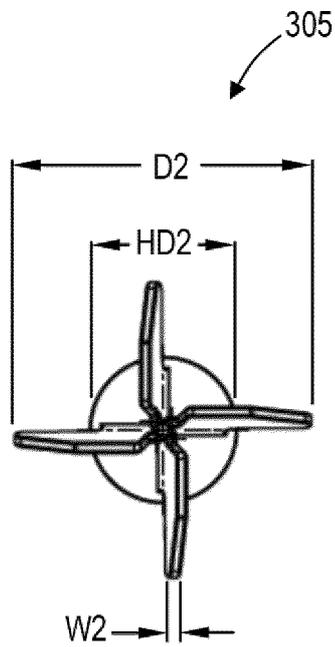
10. Способ по п. 9, дополнительно включающий:
выравнивание поверхности малогабаритного миксера.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что выравнивание поверхности включает механическую шлифовку поверхности малогабаритного миксера.
12. Способ по п. 10, отличающийся тем, что выравнивание поверхности включает химическую полировку поверхности малогабаритного миксера путем использования летучего растворителя.
13. Способ по п. 9, отличающийся тем, что первая совокупность размеров малогабаритного миксера и размеров крупногабаритного миксера включают зазор импеллера от дна миксера (С), диаметр импеллера (D), уровень жидкости (H), скорость вращения (N), диаметр резервуара (T), ширину лопасти (W), высоту лопасти (BH) и ширину дефлектора (WB).
14. Способ по п. 9, отличающийся тем, что определение второй совокупности размеров малогабаритного миксера включает определение физических сил, воздействующих на импеллер малогабаритного миксера во время смешивания раствора.
15. Способ по п. 9, отличающийся тем, что создание малогабаритного миксера включает трехмерную печать малогабаритного миксера.
16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что трехмерная печать включает изготовление малогабаритного миксера с помощью использования одного из следующего: PC (поликарбоната), ABS (акрилонитрилбутадиенстирола), PLA (полимолочной кислоты), PET (полиэтилентерефталата), нейлона, металла и стекла/PET.
17. Способ по п. 9, дополнительно включающий
получение первого объема первого продукта с использованием крупногабаритного миксера;
получение второго объема смеси первого продукта с использованием малогабаритного миксера;
сравнение одного или более физических параметров первого объема и второго объема.
18. Способ по п. 17, дополнительно включающий:
сравнение напряжения сдвига при получении первого объема с напряжением сдвига при получении второго объема.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что напряжение сдвига включает напряжение сдвига, действующее на импеллер малогабаритного миксера.
20. Способ по п. 17, отличающийся тем, что физические параметры включают один или более из следующих параметров: визуальный осмотр, уровень pH, концентрацию белка, мутность, чистоту и плотность частиц.

По доверенности

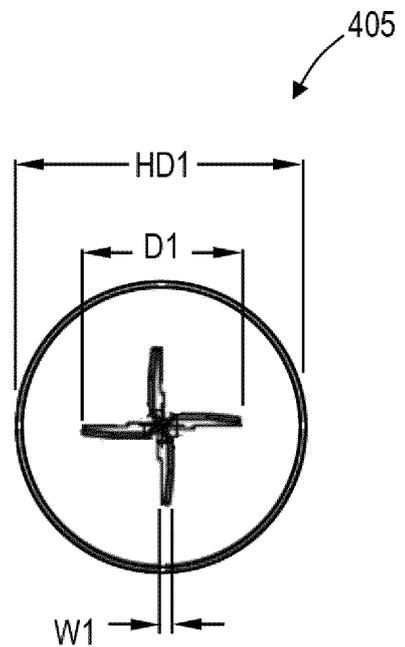




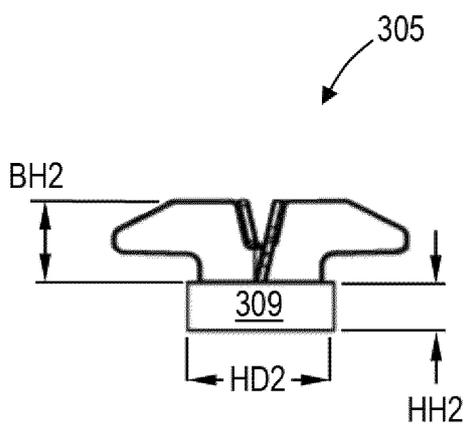
Фиг. 2



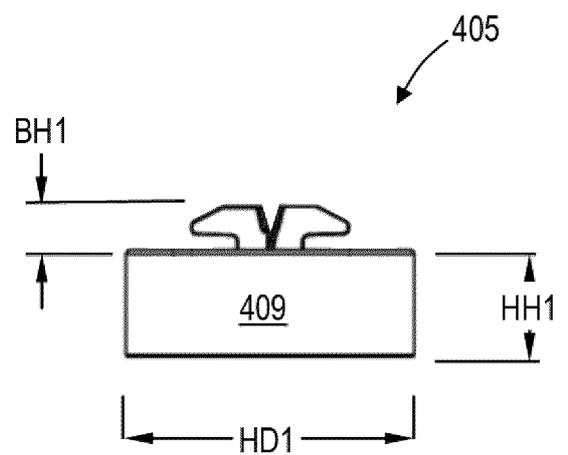
Фиг. 3А



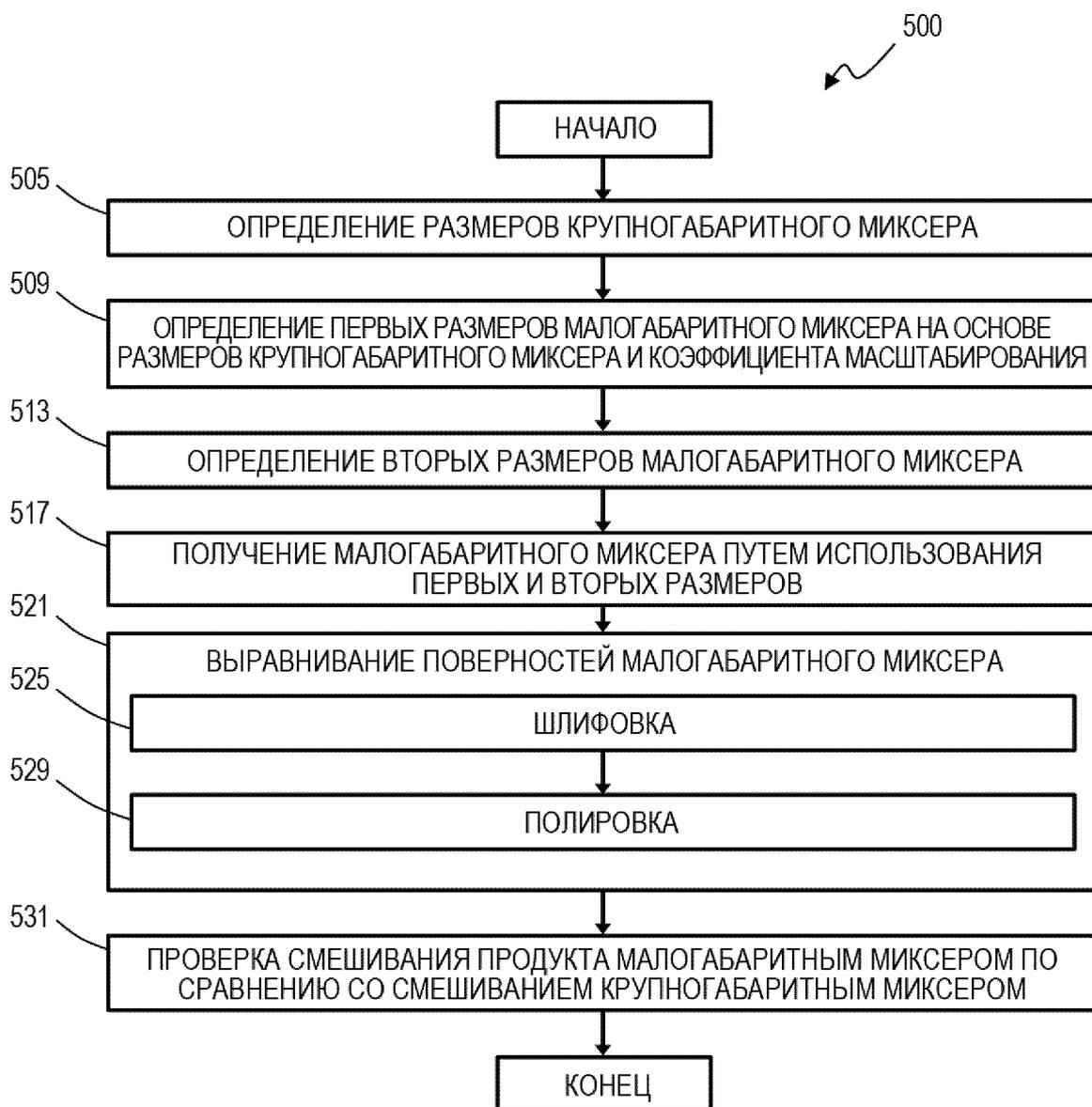
Фиг. 4А



Фиг. 3В



Фиг. 4В



Фиг. 5

601

	609	611	613	615	617	619	621	623	625	627	629	631	633	635
	Объём наполнения	Высота конуса	Высота цилиндрического наполнения	Общая высота наполнения H (см)	Диаметр резервуара T	Диаметр импеллера D (см)	Высота наклона (см)	Диаметр Дна (см)	Кoeffициент масштабирования	Соотношение сторон (H/T)	Кoeffициент импеллера (D/T)	Кoeffициент глубины (D/H)	Угол наклона конуса (°)	Cone Volume (%)
	(L)	(см)	(см)	(см)	(см)	D (см)	(см)	(см)		(H/T)	(D/T)	(D/H)	(°)	(%)
<u>603A</u>	10	3,724	14,808	18,533	27,800	6,600	10,812	7,500	H/D	0,667	0,237	0,356	69,850	10,12%
<u>605A</u>	1	1,729	6,872	8,601	12,905	3,064	5,019	3,482	2,2					
<u>603B</u>	50	5,198	40,262	45,461	38,800	6,600	17,340	5,715	3,7	1,172	0,170	0,145	72,556	4,79%
<u>605B</u>	1	1,412	10,912	12,324	10,539	1,793	4,710	1,552						
<u>603C</u>	100	7,010	44,070	51,080	52,300	10,000	25,627	3,000	4,6	0,977	0,191	0,196	74,126	5,32%
<u>605C</u>	1	1,510	9,500	11,010	11,265	2,154	5,520	0,646						
<u>603D</u>	200	8,762	56,476	65,238	65,400	10,000	32,407	3,000	5,8	0,998	0,153	0,153	74,314	5,14%
<u>605D</u>	1	1,498	9,659	11,157	11,183	1,710	5,541	0,513						
<u>603E</u>	500	12,111	73,726	85,837	90,400	17,500	45,347	3,000	7,9	0,950	0,194	0,204	74,509	5,36%
<u>605E</u>	1	1,526	9,289	10,815	11,390	2,205	5,713	0,378						

5/23

Фиг. 6

Размеры импеллера		305	405	Коэффициент масштабирования	
703 Диаметр (мм) (D)		65,9	30,59	2,2	17,90
705 Высота (мм) (BH)		18,3	8,49		4,95
707 Толщина (мм) (W)		2,4	1,10		0,64
					3,7

Фиг. 7

Размеры импеллера		305	405	Коэффициент масштабирования	
703 Диаметр (мм) (D)		100	21,54	4,6	17,10
705 Высота (мм) (BH)		28	6,03		4,79
707 Толщина (мм) (W)		2,9	0,63		0,50
					5,8

Фиг. 8

Размеры импеллера		305	405	Коэффициент масштабирования
703 Диаметр (мм) (D)		175	22,05	7,9
705 Высота (мм) (BH)		37,5	4,72	
707 Толщина (мм) (W)		3,9	0,49	

Фиг. 9

1001

Система миксера	Объём наполнения (L)	Высота H (см)	Диаметр резервуара T (см)	Диаметр импеллера D (см)	Соотношение сторон (H/T)	Коэффициент импеллера (D/T)
<u>1003A</u>	3	7,4	27,8	6,5	0,267	0,234
<u>1005A</u>	20	14,0	52,3	10,0	0,267	0,191
<u>1007A</u>	35	16,3	65,4	10,0	0,249	0,153

Фиг. 10

1101

1105A 1105B 1105C 1105D

617 615 617 615 617 615 617 615

Измерение	РЕЗЕРВУАР							
	Резервуар №1		Резервуар №2		Резервуар №3		Резервуар №4	
	Диаметр резервуара	Высота цилиндра						
1	128,900	149,300	128,800	150,000	128,900	148,300	128,700	148,900
2	128,900	148,400	128,700	150,700	128,800	147,800	129,200	147,900
3	128,800	147,300	129,000	148,000	128,800	147,400	128,800	148,500
4	128,900	149,600	128,800	146,900	128,800	147,600	128,600	147,800
Среднее значение	128,875	148,650	128,825	148,900	128,825	147,775	128,825	148,275
Стандартное отклонение	0,050	1,034	0,126	1,757	0,050	0,386	0,263	0,519
Ожидаемое значение	129,048	149,500	129,048	149,500	129,048	149,500	129,048	149,500
Ошибка %	0,13%	0,57%	0,17%	0,40%	0,17%	1,17%	0,17%	0,83%

1109

1111

1113

1115

8/23

Фиг. 11

Измерение	ИМПЕЛЛЕР								
	Импеллер №1			Импеллер №2			Импеллер №3		
	Диаметр лопасти	Высота лопасти	Толщина лопасти	Диаметр лопасти	Высота лопасти	Толщина лопасти	Диаметр лопасти	Высота лопасти	Толщина лопасти
1	30,300	8,500	1,000	29,900	8,500	1,100	30,300	8,500	1,200
2	30,400	8,700	1,100	29,700	8,400	1,100	30,000	8,500	1,000
3	30,300	8,500	1,200	30,100	8,400	1,200	30,300	8,400	1,100
4	30,400	8,500	1,000	30,100	8,500	1,100	30,100	8,500	1,000
Среднее значение	30,350	8,550	1,075	29,950	8,450	1,125	30,175	8,475	1,075
Стандартное отклонение	0,058	0,100	0,096	0,191	0,058	0,050	0,150	0,050	0,096
Ожидаемое значение	30,590	8,490	1,090	30,590	8,490	1,090	30,590	8,490	1,090
Ошибка %	0,79%	0,70%	1,40%	2,14%	0,47%	3,11%	1,38%	0,18%	1,40%

9/23

Фиг. 12

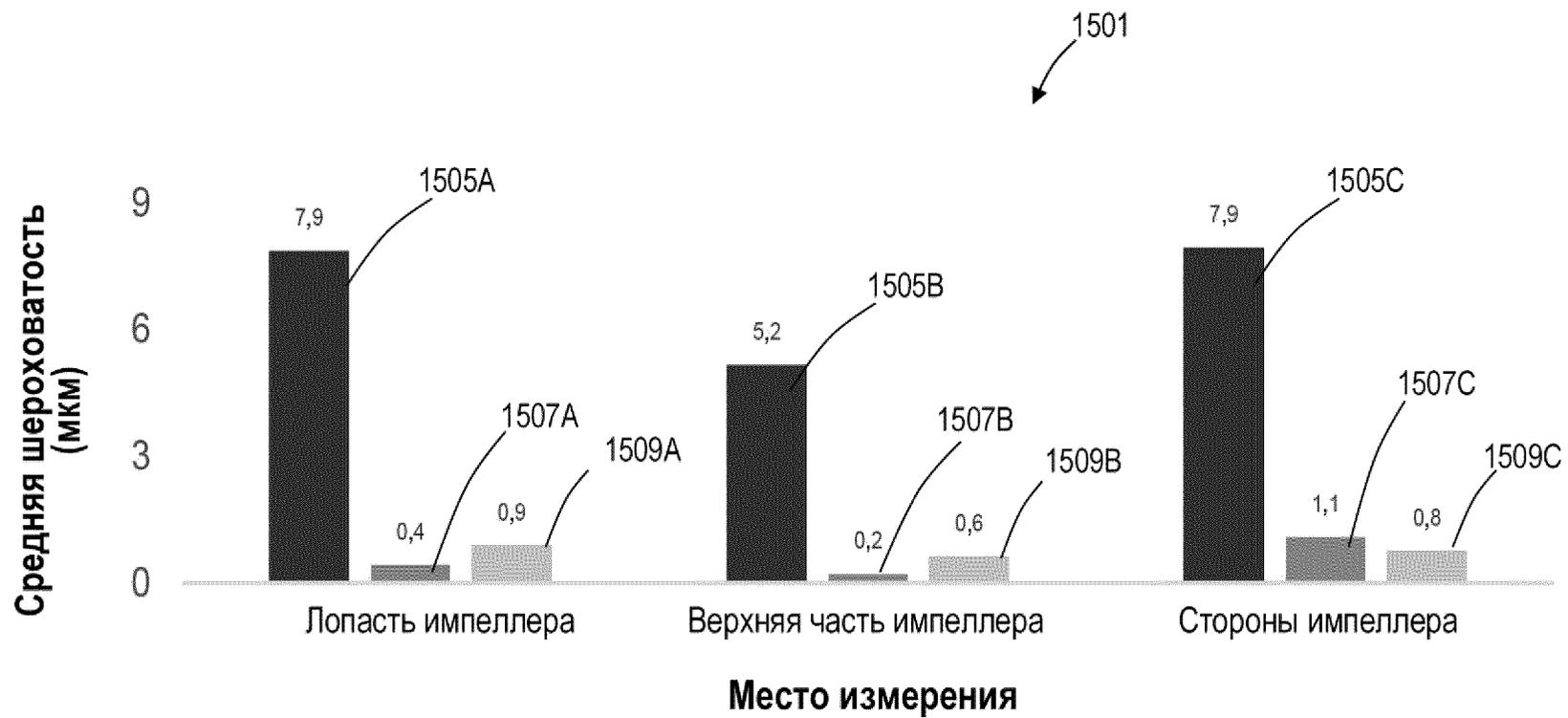
	Коэффициент импеллера		
Модель	1	2	3
617 Диаметр резервуара	128,875	128,825	128,825
703 Диаметр Импеллера	30,350	29,950	30,175
1305 Коэффициент измерения	0,235	0,232	0,234
1307 Ожидаемое соотношение	0,234	0,234	0,234
1309 Ошибка %	0,64%	0,65%	0,10%

Фиг. 13

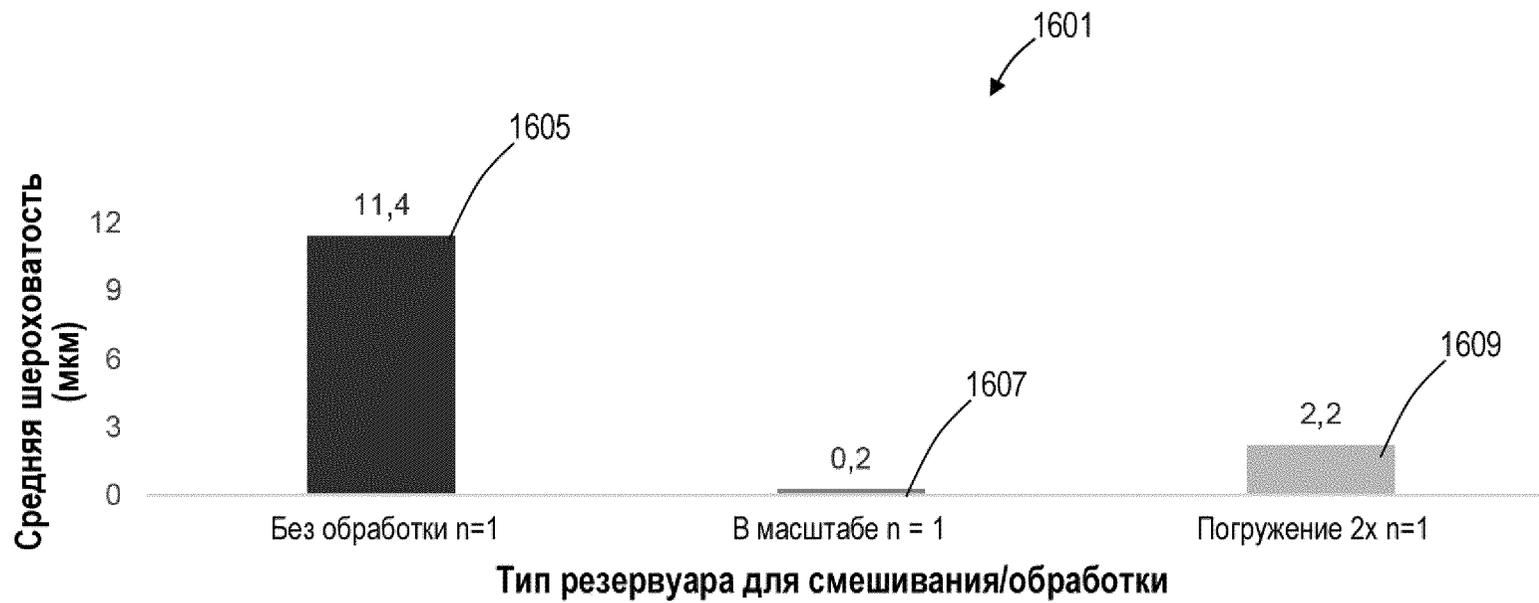
ТОЧНОСТЬ ОБ. /МИН МАЛОГАБАРИТНОГО ИМПЕЛЛЕРА

Установленная скорость (об./мин)	Измеренная скорость (об./мин)
150	149,3
250	247,9
350	350,3
450	448,4
550	550,3
650	648,4
800	801,2
1000	1001

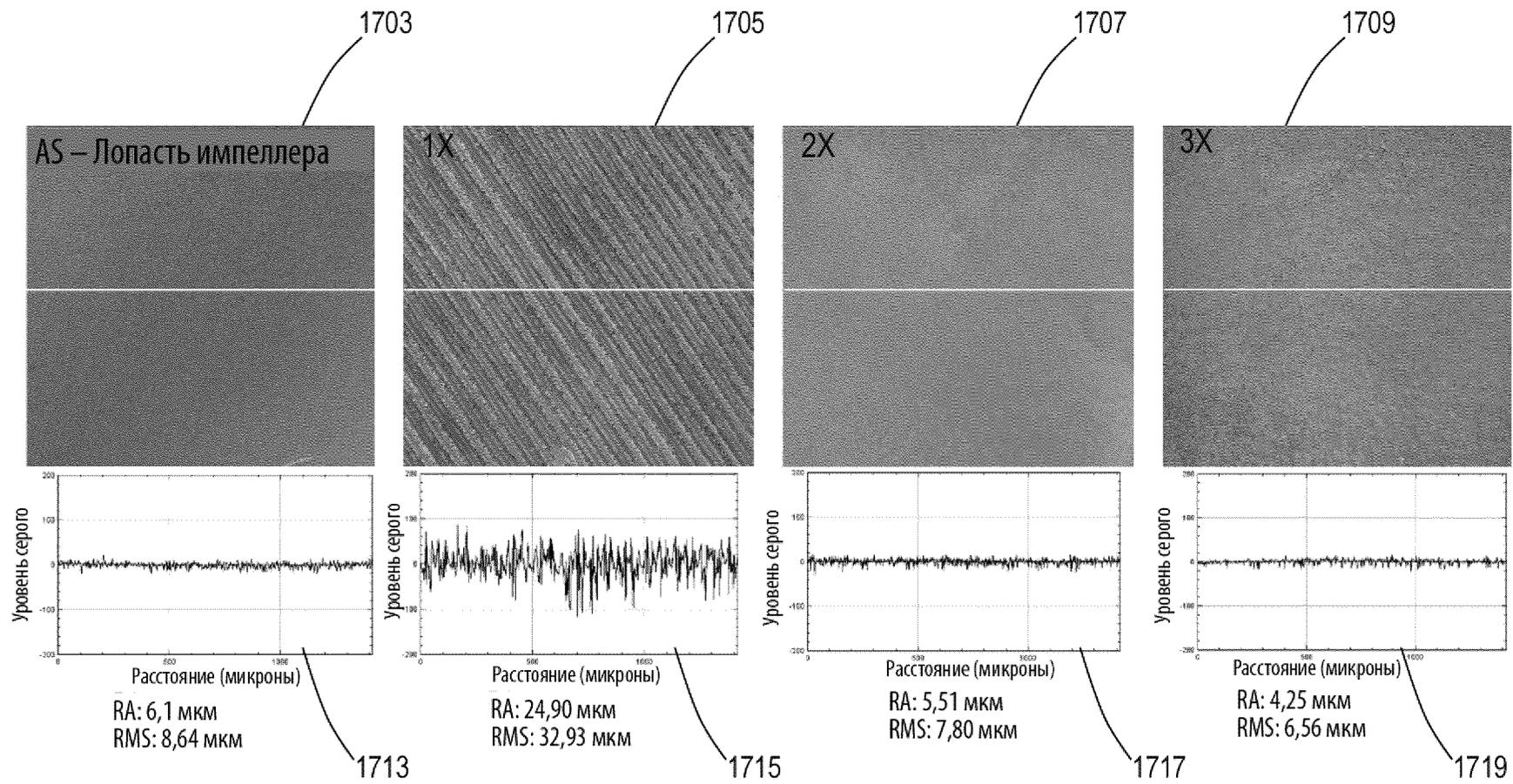
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16



14/23

Фиг. 17

1801	1805	1807
Миксер	<u>1802</u>	<u>1803</u>
Объем V (L)	2	0,2
Импеллер D (мм)	65,9	31
Диаметр резервуара T (мм)	278	129
Макс. об./мин	180	390
Скорость вращения внешних краев импеллера (м/сек)	0,621	0,626
Скорость сдвига (сек ⁻¹)	5,857	12,728
Средняя скорость сдвига (сек ⁻¹)	5,355	7,967
Число Рейнольдса	8664	4270

15/23

Фиг. 18

1901

Образец	pH		Концентрация белка (мг/мл)		PS20 (масс./об.)		Мутность	
	1802	1803	1802	1803	1802	1803	1802	1803
Контроль	6,2		19,3		0,05		0,069	
T0	6,3	6,3	19,3	19,4	0,049	0,049	0,064	0,064
T30	6,3	6,3	19,5	19,4	0,050	0,049	0,068	0,066
T60	6,3	6,3	19,3	19,4	0,049	0,049	0,066	0,068
T90	6,3	6,3	19,4	19,3	0,049	0,049	0,069	0,067
T150	6,3	6,3	19,4	19,4	0,049	0,049	0,070	0,068
T240	6,3	6,3	19,3	19,4	0,049	0,049	0,068	0,065
T300	6,3	6,3	19,4	19,3	0,049	0,048	0,069	0,069
T480	6,3	6,3	19,3	19,4	0,050	0,049	0,072	0,067
T1320	6,3	6,3	19,6	19,4	0,049	0,049	0,069	0,072

16/23

Фиг. 19

2001

2003

2005

2007

Образец	Чистота						Кол-во частиц/мл (MFI)					
	<u>1802</u>			<u>1803</u>			<u>1802</u>			<u>1803</u>		
	ВМВ %	Основное %	НМВ %	ВМВ %	Основное %	НМВ %	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
Контроль	1,86	97,42	0,71	1,90	97,40	0,71	313	15	0	29	2	2
T0	1,89	97,41	0,69	1,98	97,28	0,73	837	42	8	242	19	0
T30	1,99	97,30	0,71	1,99	97,29	0,72	600	98	42	638	67	0
T60	1,88	97,41	0,71	1,89	97,48	0,63	668	56	15	640	63	2
T90	1,98	97,29	0,73	1,96	97,35	0,70	724	58	8	684	75	0
T150	1,96	97,31	0,73	1,96	97,32	0,72	1041	111	29	1495	81	2
T240	1,96	97,36	0,69	1,85	97,43	0,72	794	79	17	1280	100	2
T300	1,84	97,42	0,73	1,96	97,31	0,73	772	61	17	1774	146	0
T480	1,93	97,34	0,74	1,83	97,47	0,70	1448	83	8	1524	115	4
T1320	1,85	97,41	0,74	1,84	97,42	0,73	1837	40	0	2888	179	4

17/23

Фиг. 20

Миксер	<u>1802B</u> (скорость сдвига краев)	<u>1802A</u> (значение P/V)	<u>1803</u>
Объем V (L)	2	2	0,2
Импеллер D (мм)	65,9	65,9	31
Диаметр резервуара T (мм)	278	278	129
Макс. об./мин	140	180	300
Мощность/объем (Вт/м ³)	20,2	43,0	43,3
Скорость вращения внешних краев импеллера (м/сек)	0,483	0,621	0,481
Скорость сдвига (сек ⁻¹)	4,555	5,857	9,791
Средняя скорость сдвига (сек ⁻¹)	3,673	5,355	5,375
Число Рейнольдса	6739	8664	3285

Фиг. 21

2201

2205

2207

2209

2211

Образец	pH			Концентрация белка (мг/мл)			Мутность		
	1802A (P/V)	1802B	1803	1802A (P/V)	1802B	1803	1802A (P/V)	1802B	1803
Контроль	6,3	6,3	6,3	21,2	19,2	17,4	0,073	0,069	0,071
T0	6,3	6,3	6,3	21,3	19,2	17,2	0,071	0,068	0,072
T1ч	6,3	6,3	6,3	21,1	19,1	17,3	0,072	0,080	0,079
T2ч	6,3	6,3	6,3	21,3	19,1	17,3	0,075	0,078	0,081
T5ч	6,3	6,3	6,3	21,3	19,1	17,3	0,082	0,082	0,107
T8ч	6,3	6,3	6,3	21,3	19,2	17,4	0,088	0,095	0,128
T24ч	6,3	6,3	6,3	21,4	18,9	17,3	0,114	0,124	0,234
T30ч	6,3	6,3	6,3	21,4	19,3	17,4	0,127	0,140	0,261

Фиг. 22

2301

2305

2307

Образец	Чистота								
	<u>1802A</u>			<u>1802B</u>			<u>1803</u>		
	ВМВ %	Основное %	НМВ %	ВМВ %	Основное %	НМВ %	ВМВ %	Основное %	НМВ %
Контроль	1,0	99,0	0,0	2,0	97,5	0,5	1,7	97,8	0,6
T0	0,9	99,1	0,0	2,0	97,6	0,5	1,7	97,8	0,5
T1ч	0,9	99,1	0,0	2,0	97,6	0,5	1,7	97,8	0,5
T2ч	0,9	99,1	0,0	2,1	97,4	0,6	1,7	97,9	0,5
T5ч	0,9	99,1	0,0	1,9	97,6	0,5	1,7	97,8	0,5
T8ч	0,9	99,1	0,0	1,9	97,6	0,5	1,6	97,9	0,5
T24ч	0,8	99,2	0,0	1,8	97,7	0,5	1,6	98,0	0,5
T30ч	0,8	99,2	0,0	1,7	97,7	0,5	1,5	98,0	0,5

20/23

Фиг. 23

2401

2405

2407

Образец	Кол-во частиц/мл (MFI)								
	<u>1802A</u>			<u>1802B</u>			<u>1803</u>		
	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
Контроль	10 380	2 076	467	3 529	572	123	2 259	345	86
T0	12 681	2 489	505	7 297	557	71	3 411	502	77
T1h	17 002	1 942	432	25 760	1 412	221	25 666	721	140
T2h	31 769	2 187	452	41 921	1 742	274	46 362	661	150
T5h	47 749	2 456	471	79 725	2 052	169	158 826	1 033	171
T8h	65 578	3 617	678	114 730	3 150	194	242 874	1 317	139
T24h	193 299	5 471	717	313 824	7 230	196	565 041	1 437	174
T30h	221 912	4 575	469	355 354	8 142	172	866 723	4 880	176

Фиг. 24

2501

	T0ч-T4ч	
	2505	2507
Миксер	<u>1802A</u>	<u>1803</u>
Объем V (L)	2	0,2
Импеллер D (мм)	65,9	31
Диаметр резервуара T (мм)	278	129
Макс. об./мин	360	780
Скорость вращения внешних краев импеллера (м/сек)	1,242	1,252
Скорость сдвига (сек ⁻¹)	11,713	25,455
Средняя скорость сдвига (сек ⁻¹)	15,146	22,534
Число Рейнольдса	17329	8540

Фиг. 25

2601

	T4ч-T24ч	
	2605	2607
Миксер	<u>1802</u>	<u>1803</u>
Объем V (L)	2	0,2
Импеллер D (мм)	65,9	31
Диаметр резервуара T (мм)	278	129
Макс. об./мин	250	540
Скорость вращения внешних краев импеллера (м/сек)	0,863	0,867
Скорость сдвига (сек ⁻¹)	8,134	17,623
Средняя скорость сдвига (сек ⁻¹)	8,765	12,980
Число Рейнольдса	12034	5912

Фиг. 26

2701

2705 2707 2709 2711 2713 2715

Образец	pH		Концентрация белка (мг/мл)		Мутность		Чистота						Кол-во частиц/мл (MFI)					
	1802B	1803	1802B	1803	1802B	1803	1802B			1803			1802B			1803		
							BMB %	Основное %	HMB %	BMB %	Основное %	HMB %	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
Образец	6,3	6,4	19,0	19,2	0,070	0,070	2,00	97,40	0,60	1,84	97,67	0,49	5 130	524	92	1 736	275	52
T0	6,3	6,4	18,9	19,0	0,071	0,065	1,96	97,53	0,51	1,83	97,61	0,56	5 010	765	167	3 620	635	151
T30	6,3	6,4	19,0	18,8	0,073	0,073	1,91	97,53	0,56	1,89	97,55	0,56	16 102	974	165	24 637	745	134
T60	6,4	6,4	19,0	19,0	NR	0,091	2,03	97,40	0,57	1,93	97,58	0,49	19 571	865	155	56 529	574	88
T90	6,4	6,4	19,1	18,9	0,085	0,095	1,95	97,49	0,56	2,05	97,47	0,49	27 815	959	152	78 551	574	127
T150	6,4	6,4	18,9	18,8	0,082	0,120	1,97	97,54	0,49	2,28	97,23	0,49	43 146	1 510	290	143 526	1 303	209
T240	6,4	6,4	19,1	18,9	0,088	0,152	2,09	97,39	0,52	2,63	96,77	0,59	63 533	1 217	142	248 584	966	81
T300	6,4	6,4	19,1	18,9	0,089	0,177	2,16	97,24	0,59	2,81	96,62	0,58	78 697	1 172	69	313 102	1 113	138
T360	6,4	6,4	19,0	18,9	0,094	0,219	2,02	97,42	0,56	2,99	96,43	0,58	88 562	1 530	157	400 984	1 375	169
T420	6,4	6,4	19,1	18,7	0,099	0,263	2,15	97,26	0,59	3,10	96,40	0,50	97 854	1 909	202	490 344	1 433	195
T480	6,4	6,4	19,0	18,9	0,099	0,337	2,02	97,47	0,51	3,58	95,84	0,58	105 829	1 739	56	596 324	1 656	155
T1440	6,4	Н/Д	19,1	Н/Д	0,155	Н/Д	2,00	97,46	0,54	Н/Д	Н/Д	Н/Д	327 936	5 573	192	Н/Д	Н/Д	Н/Д

23/23

Фиг. 27